

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19550111

研究課題名 (和文) 動的コンビナトリアル化学の手法を用いるキラルリセプターの構築

研究課題名 (英文) Synthesis of Chiral Receptors by Dynamic Combinatorial Approach

研究代表者

中村 朝夫 (NAKAMURA ASAO)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：50155818

研究成果の概要 (和文)： コンビナトリアル化学の新しい手法である動的コンビナトリアル化学を利用して、キラル化合物の鏡像体の一方を取り込むリセプター (受容体, ホスト分子) を合成する新たな手法の開発を目指した。具体的には、シクロデキストリンを骨格として選び、ターゲットとするリガンドをテンプレートとして利用し、リガンドの捕捉にもっとも適した位置だけにリガンドを認識する官能基が導入されるよう、誘導した。この手法によって位置選択的な官能基の導入を行うことの可能性が検証でき、今後の人工リセプター合成に新たな道を切り開くことができた。

研究成果の概要 (英文)： A new method for the synthesis of receptors displaying high selectivity for one of the enantiomers has been developed. The method is based on dynamic combinatorial chemistry using reversible disulfide exchange reaction. By this method two 18-crown-6 moieties could be introduced into the rim of cyclodextrin in the presence of a target  $\alpha,\omega$ -diamine regioselectively to fit to the target diamine guest molecule. This result shows a possibility for the synthesis of chiral receptors by applying this approach.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：動的コンビナトリアル化学, エナンチオ選択性, リセプター, ホスト分子, テンプレート, シクロデキストリン, クラウンエーテル

## 1. 研究開始当初の背景

コンビナトリアル化学は、合成化学に大きな飛躍をもたらした。コンビナトリアル化学は、目的の物性や機能をもつ新規化合物を探

索する際に、比較的単純な合成操作の機械的  
反復によって多種類の化合物群 (ライブラリ  
ー) を一気に合成し、そのライブラリーの中  
から最適化合物を選び出す手法である。本研  
究では、コンビナトリアル化学の新しい手法

(動的コンビナトリアル化学)を利用して、キラル化合物の鏡像体の一方をエナンチオ選択的に結合するリセプター(受容体, ホスト分子)を合成する手法を開発する。

一般に、コンビナトリアル化学では、まず、多種類の化合物からなるライブラリーを合成し、それをマトリックス・アレイに並べたのち、機能を発現させ、その発現量を測定するという手順で探索を行う。ライブラリーの作成に際しては、その要素となる各化合物は、等量ずつ合成されるのが普通である。動的コンビナトリアル化学では、これとは異なり、ライブラリーの合成には可逆な反応を用い、合成の途上で、ライブラリーの中で最も目的にふさわしい化合物だけが安定化されるようなバイアスをかける。すると、平衡のシフトによって最適化合物だけが増幅され、最適化合物だけが選択的に合成されることになる。

たとえば、図1において、X, Y, Z という3つのパーツを使って、リガンド  $x-y-z$  に対する受容体を作るものとする。動的コンビナトリアル化学の方法では、可逆な反応を使ってパーツを連結し、受容体候補を合成する。すると、3つのパーツを原料として仕込んだとき、さまざまな配列の受容体候補が、それぞれの安定性に応じた比率で生成し、各受容体候補の間には、化学平衡が成立する。ここでターゲットであるリガンド  $x-y-z$  を系に投入すると、このリガンドと結合する受容体候補だけがさらに安定化し、平衡がシフトして、目的の受容体 **X-Y-Z** だけが大量に得られることになる。

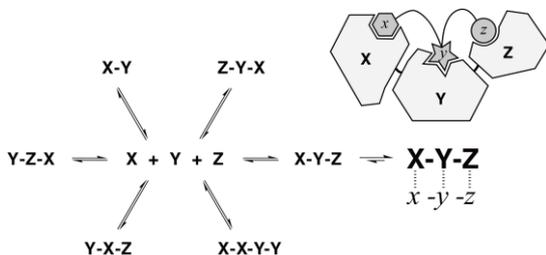


図1. 動的コンビナトリアル化学の手法によるリセプター(受容体)の合成

このプロセスは、見方を変えれば、ターゲットのリガンドをテンプレートとしてリセプターを合成する操作と見ることもできる。このような動的コンビナトリアル化学の方法は、ケンブリッジ大学の Sanders らによって精力的に研究され、特定のリガンドを取り込む大環状化合物の合成において、いくつかの成功例が報告されている(総説: J. K. M. Sanders et al. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3652–3711)。

申請者は、これまで、キラル化合物の鏡像体の一方をエナンチオ選択的に結合するリ

セプターの合成を行ってきたが、最近、動的コンビナトリアル化学の方法論をキラルリセプターの合成に応用できることに気づき、その研究に取りかかった。キラルリセプターの合成には、いくつかの困難な点がある。高いエナンチオ選択性を実現するためには、タンパク質のように、リガンドを三次元的に包み込むような骨格の上に作用点を三次元的に配置することが有効であると考えられる。その場合、骨格となるような比較的大きな化合物(図2では円形の外周)を土台とし、そこへ作用点として機能するような官能基を導入するという合成戦略が考えられるが、複数の官能基を任意の位置に導入することは、きわめて困難である。そこで、本研究では、官能基の導入位置を決めるために、ターゲットとするリガンドをテンプレートとして利用する。すなわち、動的コンビナトリアル化学の手法の応用を試みる(図2)。

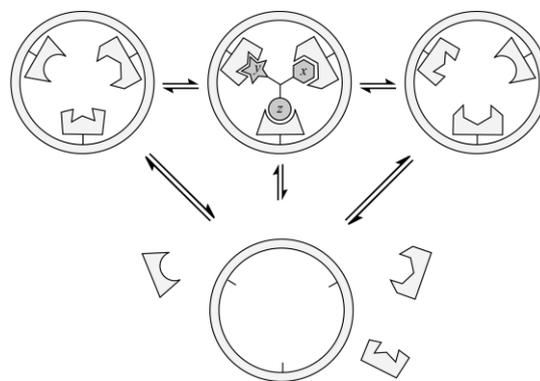


図2. 動的コンビナトリアル化学の手法によるキラルリセプターの合成

動的コンビナトリアル化学の方法を用いる本研究には、次のような特色がある。

(1) 複数の等価な官能基を有する大環状化合物の位置特異的な置換反応を、容易かつ高収率で行うことができる。

たとえば、シクロデキストリンに2つの異なる置換基を導入することは、藤田らによって試みられ、近年進展が見られるが、依然として位置特異的な置換はきわめて困難であり、3つ以上の置換基の導入となると、従来法では、導入位置の制御は絶望的である。

(2) 大きなセレンディピティーが期待できる。

Sanders らは、環状オリゴ擬ペプチドの動的コンビナトリアル合成によって、アセチルコリンのリセプターを合成したが、得られた化合物は、環状3量体が相互に貫入した[2]-カテナンであった(J. K. M. Sanders et al. *Science* **2005**, *308*, 667–669)。最適のリセプターがカテナンであると誰が予測し得た

であろうか。このように、われわれの予測能力の限界を超える結果が得られる可能性が高い。

(3) 構造の多様性を大きくすることによって、容易に選択性が向上できる。

従来の合成法では、個々のターゲット化合物に最適のリセプターの設計は、一つひとつ、試行錯誤を繰り返しながら行わなければならない。多くの場合、個々のターゲットに対するアプローチは互いに独立で、系統的なアプローチが可能であることは少なかった。しかし、動的コンビナトリアル化学の方法では、構造的に相互に関連のある一連のターゲットについては、系統的なアプローチが可能である。そして、パーツの種類を増やして構造の多様性を大きくすることによって、容易にリガンド選択性を向上することができる。

## 2. 本研究の目的

本研究では、カリックスアレーンおよびシクロデキストリンを土台として選び、これらに3つ以上の異なる置換基を導入して、高いエナンチオ選択性をもつリセプター分子を合成することを目標とする。キラルリガンドとしては、当面、アミノ酸をターゲットとする。

## 3. 研究の方法

本研究においては、動的コンビナトリアル化学の手法による大環状化合物への官能基の位置選択的導入の方法を確立するため、二段階の目標を置いて、研究を進めた。

可逆な結合生成・開裂としては、ジスルフィドの交換反応を用いることとし、生成物の分析・同定には、HPLC と LC-MS、および  $^1\text{H-NMR}$  を用いた。

(1) 第1段階：2官能の土台化合物を利用する動的コンビナトリアル合成

本研究のコンセプトの有効性を検証するために、まず、鎖長の異なる鎖状の2官能の土台化合物を用いて、 $\alpha, \omega$ -ジアミンの鎖長を認識する（区別して取り込む）ホスト化合物の合成を試みる。アンモニウムを包接するクラウンエーテル（18-クラウン-6）を $\alpha, \omega$ -ジチオール両端に導入した動的ライブラリーを合成し、ターゲットの添加によって、特定のホストが増幅されるかどうか調べる（図3）。

(2) 第2段階：多官能の大環状化合物を利用するジアミンリセプターの動的コンビナトリアル合成

つぎに、多官能の大環状化合物（シクロ

デキストリン）を土台として、 $\alpha, \omega$ -ジアミンの鎖長を認識するホスト化合物の合成を試みる（図4）。

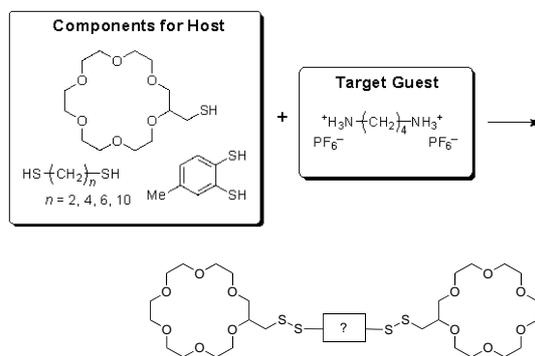


図3. 2官能の土台化合物を利用する動的コンビナトリアル合成

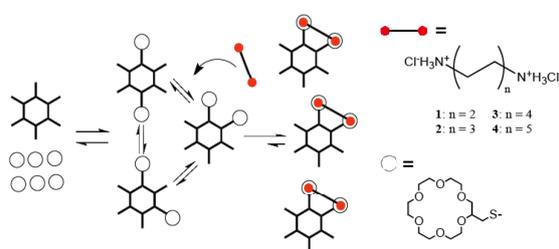


図4. 多官能の大環状化合物を利用するジアミンリセプターの動的コンビナトリアル合成

(3) 第3段階：多官能の大環状化合物を利用するキラルリセプターの動的コンビナトリアル合成

本段階が最終目標である。種類の異なる官能基を導入することによって、キラリティーの識別、すなわちエナンチオマーの識別を実現する。

## 4. 研究成果

上記の各段階において、次のような結果が得られた。

(1) 第1段階：2官能の土台化合物を利用する動的コンビナトリアル合成

$\alpha, \omega$ -ブタンジアミンをターゲットとするリセプターの動的コンビナトリアル合成においては、 $\alpha, \omega$ -デカンジチオールをスペーサーとするリセプターが増幅された（図5）。

増幅されたリセプターのスペーサー長は、ターゲットの鎖長（C4）にくらべてかなり長く、予想したよりも長かった。これは、クラウンエーテル残基が互いに向き合って平行になるためには、スペーサーにかなりの自由度がなければならないことを示唆している。スペーサーとして、ベンゼンジチオールの

利用も試みたが、ベンゼンジチオールは増幅されたホスト分子には取り込まれていなかった。

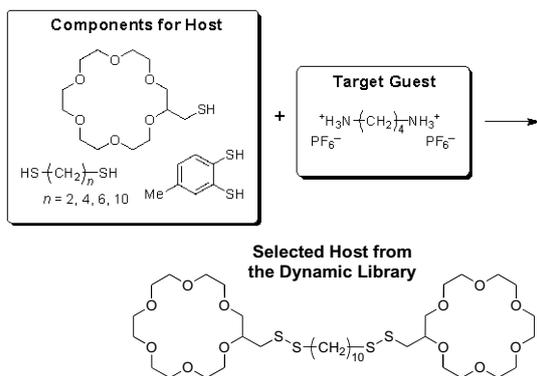


図 5. 2 官能の土台化合物を利用する動的コンビナトリアル合成

(2) 第 2 段階：多官能の大環状化合物を利用するジアミンリセプターの動的コンビナトリアル合成

つぎにシクロデキストリンの多価チオール誘導体の合成を試みた。チオールの安定な誘導体であるチオエステルを合成し、チオールとの交換反応を試みたが、通常の低分子化合物では反応の進行する温和な条件下では、ほとんど反応が進行しなかった。そこで、Wilkinson の Rh 触媒を用いてジスルフィドとの加熱下での反応を試みたところ、ゆっくりと反応が進行し、置換生成物が得られた。

そこで、ターゲットの共存下でクラウンエーテルのジスルフィドと反応させたところ、HPLC で分析した生成物の分布は、ターゲットのスペーサー鎖長によって異なっていた。とくに C8 のジアミンの場合には、高い収率で、モノ置換体と思われる生成物が得られた (図 6)。

(3) 第 3 段階：多官能の大環状化合物を利用するキラルリセプターの動的コンビナトリアル合成

本段階が当初の目標であるが、まだ、キラルリセプターの合成には至っていない。しかし、第 2 段階の合成法を確立したことによって、近い将来に第 3 段階の目標もクリアできるものと予想される。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 4 件)

- ① 筒井真仁, 中村朝夫, 動的コンビナトリアル化学の手法によるゲスト特異性を有するホスト分子の合成, 第 5 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2009 年 5 月 30 日, 宇都宮大学 (宇都宮)。

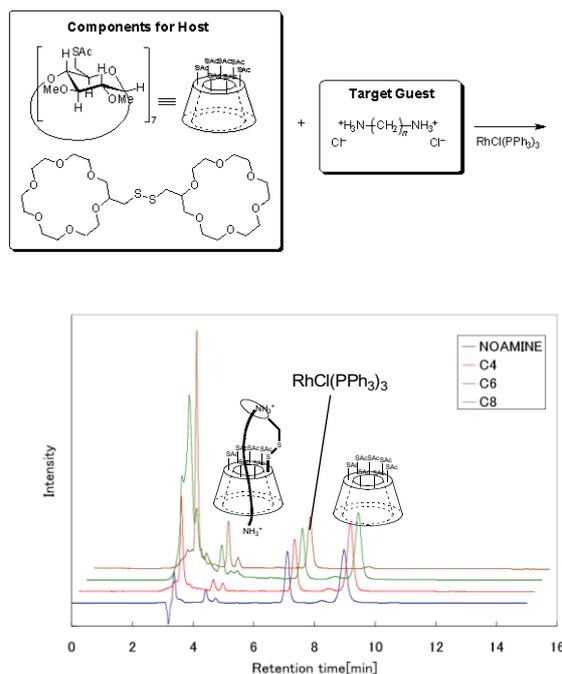


図 6. 多官能の大環状化合物を利用するジアミンリセプターの動的コンビナトリアル合成

- ② 筒井真仁, 中村朝夫, 動的コンビナトリアル化学の手法によるゲスト特異性を有するホスト分子の合成, 日本薬学会 第 130 年会, 2010 年 3 月 29 日, 桃太郎アリーナ (岡山)。
- ③ Nakamura, A. and Tsutsui, M. Tailor-made Synthesis of Host Compounds by Dynamic Combinatorial Approach, 5<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, June 9, 2010, Nara, Japan.
- ④ Nakamura, A. and Tsutsui, M. Tailor-made Synthesis of Host Compounds by Dynamic Combinatorial Approach, Post 5<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, June 12, 2010, Osaka, Japan.

[その他]

ホームページ:

<http://web.mac.com/asaonak/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 朝夫 (NAKAMURA ASAO)  
芝浦工業大学・工学部・教授  
研究者番号: 50100818